

90

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO BIOMÉDICO

DIFERENÇAS NO LEVANTAR INDUZIDO POR APOMORFINA ENTRE
RATAS VIRGENS E RATAS EM ESTADO PUERPERAL

ACÁCIO FREITAS FILHO
BLANDINA BELLI
CARLOS ROBERTO CAMPOS

Medicina

Ginecologia e Obstetrícia

Florianópolis, Novembro 1977

S U M Á R I O

Nesse trabalho, observamos que após a injeção de apomorfina 2,5 mg, as ratas puerperais apresentaram uma diferença significativa no levantar induzido por esta droga.

Sabe-se que o nível de dopamina tem relação inversa com a taxa de prolactina.

Concordando com a bibliografia consultada, em nosso experimento, observamos que nas ratas em estado puerperal há uma diminuição do tempo de resposta à apomorfina, em relação as ratas virgens.

M A T E R I A I S E M É T O D O S

- 1 - Animais: foram utilizadas 10 ratas virgens e 10 ratas em período puerperal (entre o 1º e 5º dia), da raça Wistar, com 3 a 4 meses de idade. O peso variou entre 250 a 300 gramas.
- 2 - Droga: foi preparada em água destilada e Tween 80, uma solução de apomorfina, na concentração de 2,5 mg/ml.
- 3 - Procedimento: foi injetada, intra-peritonalmente, nos dois grupos experimentais, apomorfina na dose de 2,5mg - por quilograma de peso. Imediatamente após a injeção, as ratas foram colocadas em gaiolas de arame, individualmente.

A verticalização foi medida, em segundos, registrando-se

- a - o tempo de latência para o início da verticalização;
- b - o número de animais que assumiram esta posição;
- c - o tempo de verticalização, em segundos, em cada 20 minutos, por 60 minutos.

A verticalização foi definida como a posição ereta adotada pelos animais que seguravam o arame das gaiolas com as patas dianteiras. (Tufik, 1977, enviado para publicação).

- 4 - Local: esta experiência foi realizada no laboratório de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina, sob orientação do Professor Ari Bertoldo Sell.

Í N D I C E

Introdução	pag. 01
Resultados	pag. 02
Discussão	pag. 04
Bibliografia	pag. 08

I N T R O D U Ç Ã O

O comportamento de verticalização em ratos pode ser induzido por apomorfina, na dose de 2,5 mg/kg. Este comportamento estereotipado resulta da estimulação de receptores dopaminérgicos, por esta droga (Tufik, 1977, enviado para publicação; Tolosa, 1977).

Masur (1977, comunicação pessoal) demonstrou que a administração, em ratos, de apomorfina, na dose de 2,5 mg/kg produz o comportamento de verticalização em maior frequência nos machos que nas fêmeas.

Jori (1976) comprovou que há variações no "turno - ver" (dinâmica dos neurotransmissores: síntese, liberação e recaptação) de dopamina durante o ciclo estral de camundongos, levando-nos a pensar numa diferença de atividade dopaminérgica relacionada às variações hormonais.

Horrobin (1976) relata que o fator inibidor de prolactina (PIF), está sob a influência de neurônios dopaminérgicos ou talvez seja a própria dopamina.

Como nas ratas puerperais há diferenças hormonais, com relação as ratas virgens, ressaltando os picos de prolactina (Speroff, 1975) durante as mamadas, e havendo também relação inversa destes hormônios com a dopamina (Prakash, 1977), resolvemos verificar as respostas à apomorfina em ratas virgens e em estado puerperal.

R E S U L T A D O S

- a - Tempo de latência: não houve diferença no tempo de início da verticalização entre os dois grupos experimentais (figura 1).
- b - Número de animais que verticalizaram: dos 10 animais de cada grupo, nem todos assumiram esta posição (tabela I).

TEMPO	RATAS PUERPERAIS	RATAS VIRGENS
0-20 Minutos	6	5
20-40 Minutos	5	6
40-60 Minutos	3	6

Tabela I: Número de animais em 10 que verticalizaram de 0-20, 20-40 e 40-60 minutos após a injeção de apomorfina, intra peritonealmente, na dose de 2,5 mg/kg.

As puerperais, nos últimos 20 minutos de observação, passaram a verticalizar menos, ou seja de 5 para 3 animais. As diferenças observadas, entre fêmeas virgens e puerperais, ou entre o segundo e terceiro período de observação, não foram significantes, quando analisadas pelo Teste de Fisher(Método usual para medidas não paramétricas de pequenas amostras) - Siegel,1959.

c - Tempo de Verticalização: não houve diferenças estatisticamente significantes nos dois períodos iniciais (0-20, 20-40 minutos). No último período, as ratas virgens permaneceram maior tempo em verticalização do que as puerperais. A diferença foi estatisticamente significativa ou seja $p < 0,025$, mono caudal.(figura I)

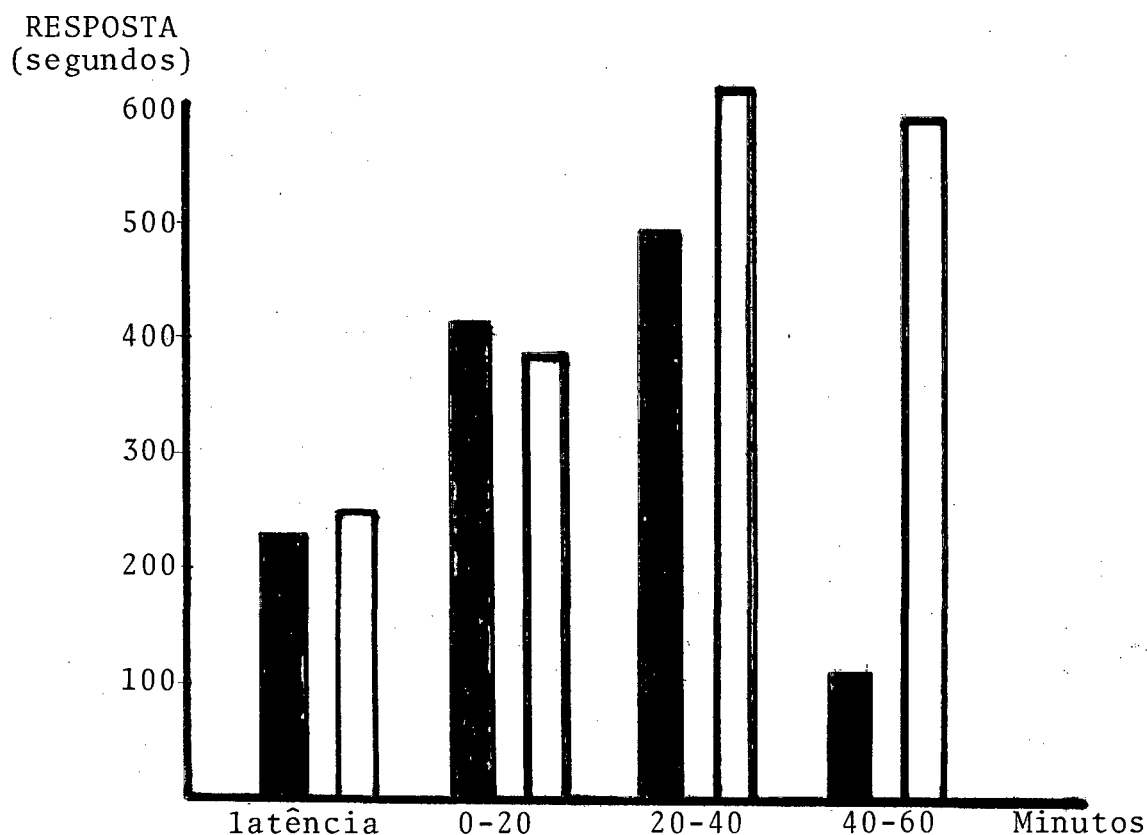


Figura I - Tempo de latência e de verticalização produzida pela injeção de apomorfina, 2,5 mg/kg, intra peritonial, nos tempos de 0-20, 20-40, 40-60 minutos, em ratas puerperais (P) e virgens (V).

D I S C U S S Ã O

Através de nossa experiência, observamos uma diferença estatisticamente significativa no "rearing" (comportamento - de levantar sobre as patas traseiras- Masur) entre o grupo de ratas virgens e de ratas no puerpério, após a indução por apo morfina.

Como durante o ciclo estral de camundongos há variações no "turnover" (dinâmica dos neurotransmissores : síntese, liberação e recaptação) da dopamina, isso nos leva a pensar numa diferença da atividade dopaminérgica relacionada às variações hormonais.

Devemos considerar várias diferenças hormonais entre ratas intactas e ratas no puerpério. A diferença mais flagrante seria em relação a taxa de estrógeno, que acha-se diminuída no puerpério, não só em relação à gravidez bem como ao ciclo estral normal (intacto).

Alguns autores (McCann, 1970; Speroff, 1975) demonstraram que a injeção de dopamina no terceiro ventrículo de ratas causava a liberação de L RF (fator liberador de luteína) , sendo tal efeito bloqueado pelo estradiol, e sugerem que o centro tônico para a secreção do LRF DEPENDE DA dopamina por uma retroação negativa inibidora do estradiol.

Outro ponto a ser considerado é o aumento de prolactina, que se faz sentir já durante a gestação e mais acentuadamente no puerpério, pelo estímulo da sucção (Speroff). Achamos oportuno tecer considerações sobre alguns aspectos fisiológicos da lactação.

A ejeção do leite por parte da mama não ocorre como resultado da pressão negativa, induzida mecanicamente pela sucção. Os corpúsculos sensoriais tâteis encontrados na aréola ativam o arco neural sensorial aferente, o qual estimula os núcleos do hipotálamo para sintetizar e transportar a ocitocina à hipófise posterior e à consequente liberação de ocitocina da hipófise posterior.

Portanto, o arco eferente (ocitocina), segue uma via hemática até os sistemas dos condutos alveolares da mama, para produzir a contração das células mioepiteliais e esvaziar a luz alveolar. O leite contido nos condutos principais é impulsionado até as aberturas do mamilo. Esta rápida liberação, do leite, se denomina "descenso". Em muitos casos, a ativação da liberação de ocitocina que conduz ao descenso não requer inicição por estímulos tâteis.

O efeito da ocitocina é um fenômeno de liberação - que atua sobre o leite segregado e armazenado. Para a contínua substituição do leite expelido, deve-se dispor de prolactina em quantidades suficientes. Como se tem demonstrado a sucção assegura uma adequada disponibilidade de prolactina - (Speroff, 1975).

Speroff afirma várias vezes que o resultado da ação dopamina sobre o sistema nervoso central seria o de supressão do PIF. No entanto, vários autores mais recentes demonstraram não ser verdadeira tal afirmação.

Há pesquisadores, que relacionam doença mental com níveis de prolactina (Prakash, 1977). Esses indivíduos utilizaram os níveis elevados de prolactina como parâmetro para avaliar depleção central de dopamina. Relacionam, portanto, diminuição de dopamina com aumento de prolactina.

O próprio Speroff relata que diversas drogas, butirofenonas, por exemplo, podem induzir galactorrêia pela supressão hipotalâmica do PIF. No entanto é sabido que esta - droga age diminuindo os níveis de dopamina.

Temos atualmente novos conceitos sobre a regulação da secreção de prolactina em relação à dopamina, que se acham resumidos na figura II.

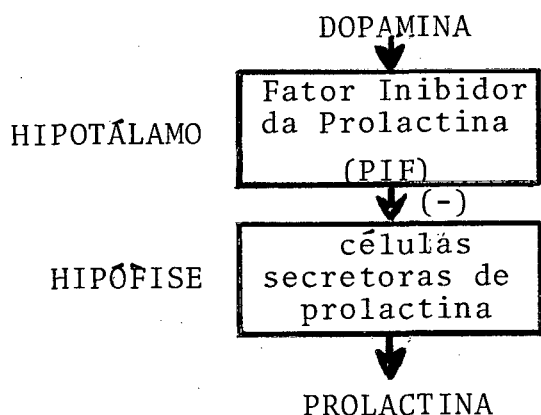


Figura II: regulação hipotalâmica da secreção de prolactina em relação a dopamina (Horrobin, 1976).

Em comparação com os outros hormônios da hipófise anterior a influência hipotalâmica dominante é inibitória. Se o feixe hipotálamo-hipofisário é seccionado, por exemplo, as taxas de prolactina aumentam rapidamente, enquanto os níveis de todos os outros hormônios caem.

O Hipotálamo continua a produzir o PIF, mas o nível de prolactina continua elevado. O PIF está sob a influência de neurônios dopaminérgicos ou talvez seja a própria dopamina. Drogas dopaminérgicas inibem a secreção de prolactina, enquanto bloqueadores dopaminérgicos estimulam-na (Horrobin).

Na nossa experiência, utilizamos a apomorfina que na concentração utilizada produz a verticalização, movimento estereotipado que resulta da estimulação dopaminérgica por esta droga.

Observamos não haver diferença significativa quanto ao período de latência entre os dois grupos, bem como no período de 0-20 minutos e de 20-40 minutos, onde o tempo de verticalização se equiparou. Apenas no período de 40-60 minutos, a média do tempo de verticalização das ratas puerperais foi menor significativamente ($p < 0,025$ mono caudal) que o das ratas virgens (Tabela I).

Registramos também o número de animais que assumiram a posição de verticalização, mas tal parâmetro não foi significativo estatisticamente.

Nosso dado positivo foi essa diminuição do tempo de resposta à apomorfina nas puerperais.

Não podemos afirmar que as diferenças registradas nos últimos 20 minutos de observação, seja o resultado de maior ou menor resposta dos receptores dopaminérgicos à apomorfina. O que nos parece, ao analisar os dados, é que a apomorfina pro

produziu um efeito de verticalização de menor duração nas puerperais, levando-nos a pensar num aumento da velocidade de eliminação desta substância do SNC (Sistema Nervoso Central) neste grupo experimental, com relação às ratas virgens.

Convém assinalar que os animais puerperais que vinham apresentando verticalização, quando este comportamento desapareceu, apresentaram "grooming" (Movimentos dirigidos à cabeça ou ao corpo, que são efetuados com as patas dianteiras, sendo que aparentemente é como se o animal se coçasse - Masur).

Sabe-se que o comportamento do "grooming" eliciado por pequenas doses de apomorfina está relacionado com o sistema dopaminérgico intacto (Wiegant, 1977). O aparecimento de "grooming", nas ratas puerperais, após o aparecimento da verticalização, poderia ser o resultado da estimulação do sistema dopaminérgico pela apomorfina, em concentrações no SNC, insuficientes para produzir o "rearing", porem ainda capaz de eliciar "grooming".

Saliênte-se que o período de observação foi de 60 minutos. Não sabemos se após esse tempo as ratas virgens também apresentaram este comportamento, ou seja, talvez a maior permanência do tempo de ação da apomorfina, nas ratas virgens, induzindo a a verticalização, não deixaria o "grooming" se manifestar, devido a competição entre estes dois comportamentos.

É de se esperar que após esse período, o mesmo comportamento de "grooming" se manifestasse, no grupo de ratas virgens, à exemplo do ocorrido nas puerperais.

Os resultados obtidos em nosso experimento concordam, portanto, com a bibliografia consultada, pois encontramos um tempo de resposta menor no grupo das puerperais em relação às virgens.

B I B L I O G R A F I A

- HORROBIN, F. David; KARMALI, A. Rashida; MANKU, M.S.; MTABAGI, J. P.; NASSAR, B. A.; Prolactina and Mental Illness. Department of Physiology, Medical School, University of New Castle upon Tyne - Postgraduate Medical Journal, 1976, 52 (Suplemento 3), Pag. 79 - 85.
- JORI, A; COLTURANI, F.; DOLFINI, E; and RUTCZYNSKI, M.; Modifications the Striatal Metabolism during the Estrus Cycle in Mice. Neuroendocrinology 21:262, 1976.
- McCANN, S. M.; Neurohormonal Correlates of Ovulation. Fed Proc. 29: 1888, 1970.
- PRAKASH, G.; ETTIGI, M.D.; and GREGORY; BROWN M.; Psychoneuroendocrinology of Effective Disorder: An Overview. Am. J. - Psychiatry, 134:5, May 1977.
- SIEGEL, S.; Nonparametric Statistics. McGraw-Hill Book Company, Inc. Tokyo. 1959.
- SPEROFF, L. Glan; and KASE, N. G. Endocrinologia Ginecológica/ e Infertilidad. Ediciones Toray, S. A. Barcelona, 1975.
- TOLOSA, E. S.; COTZIAS, G. C.; BURCKHARDT, P.G.; TANG, L. C.; and DAHL, K. E. The Dopaminergic and Antidopaminergic Effects of some Apomorphines. Experimental Neurology, Vol 55, nº1 - 56-66, April 1977.

TUFIK, S.; LINDSEY C. J.; and CARLINI, E. A. Does Rem Sleep Deprivation Induce a Supersensitivity of Dopaminergic Receptors in the Rat Brain.(Enviado para publicação).

WIEGANT, V. M.; COOLS, A. R.; and GISPEN, W. H. Acth - Induced Excessive Grooming Involves Brais Dopamine. European J. of Pharmacology, 41 (1977), Pg. 343 - 345.

TCC
UFSC
TO
0077

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC TO 0077

Autor: Freitas Filho, Aca

Título: Diferenças no levantar induzido



972800791

Ac. 254220

Ex.1 UFSC BSCCSM